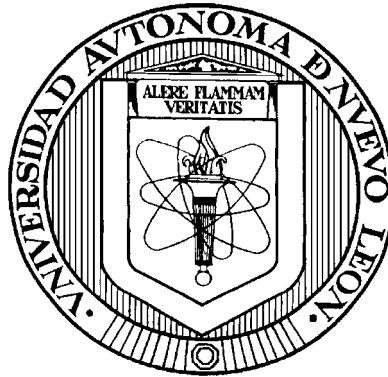


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Universitario

“Dr. José Eleuterio González”



**Tocilizumab para prevención del síndrome de liberación de citocinas en trasplante
haploidéntico ambulatorio**

Por:

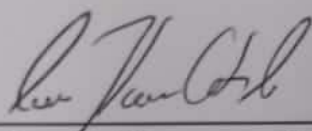
Dr. Oscar Octavio Márquez Pinedo

Como requisito para obtener el grado de HEMATÓLOGO

Diciembre de 2019

"Tocilizumab para prevención del síndrome de liberación de citocinas en trasplante haploidéntico ambulatorio"

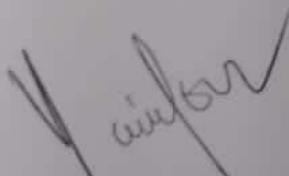
Aprobación de la tesis:



Dr. Sc. Cesar Homero Gutiérrez Aguirre
Director de la tesis



Dr. med. José Carlos Jaime Pérez
Coordinador de Enseñanza del Departamento de Hematología



Dr. David Gómez Almaguer
Jefe del Departamento de Hematología



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo es dedicado principalmente a mi querida familia.

A mi padre hombre de bien, ejemplo a seguir y por ser punto clave para mi formación al cual siempre le estaré agradecido.

A mi madre, mujer tenaz, alegre y de mi gran admiración.

A mi hermana por estar siempre a mi lado.

Julia y mi hijo Diego Márquez, mi alegría y mi razón de continuar superándome.

Y en agradecimiento a los pacientes y sus familias así como al servicio de hematología en especial a mis maestros y compañeros residentes.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	9
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	11
Capítulo III	
3. OBJETIVOS.	16
Capítulo IV	
4. HIPOTESIS Y JUSTIFICACION.	17
Capítulo V	

5. MATERIAL Y MÉTODOS.	18
Capítulo VI	
6. RESULTADOS.	22
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN.	30
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	32
Capítulo IX	
9. ANEXOS	33
Capítulo X	
10. BIBLIOGRAFÍA	29
Capítulo XI	
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.	33

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1.Tabla 1: Grado de SLC	33
2. Tabla II: Características de pacientes incluidos	24

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Algoritmo de intervención en pacientes incluidos en el protocolo.....	20

LISTA DE ABREVIATURAS

LMA: Leucemia Mieloide Aguda

SLC: síndrome de Liberación de Citocinas

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda

LLA-T: Leucemia Linfoblástica Aguda T

LH: Linfoma de Hodgkin

LNH: Linfoma no Hodgkin

Sil-6R: receptor soluble de interleucina 6

IL-2: Interleucina 2

IL-4: interleucina 4

IL-6: interleucina 6

Echo: Enfermedad injerto contra huésped crónica

CAPÍTULO I

Resumen

Introducción: el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se ha convertido en la opción curativa en varias patologías hematológicas, desafortunadamente solo una minoría de los pacientes candidatos a recibirlo cuentan con donador idéntico por lo que el trasplante haploidéntico es una buena opción en este tipo de pacientes, una complicación frecuente es el síndrome de liberación de citocinas (SLC) que aumenta la morbi-mortalidad de este procedimiento, por lo cual es importante su prevención.

Objetivo: Demostrar la efectividad de tocilizumb a dosis de 4 mg/kg en el día -1 del trasplante para prevención del SLC.

Materiales y Métodos: En el presente estudio se incluyeronpacientes que recibieron un trasplante haploidéntico con intención ambulatoria. La intervención consistió en administrar por vía intravenosa 4 mg/kg de tocilizumab 24 hrs previo a la infusión de progenitor hematopoyéticos. Se dio seguimiento para documentar SLC, su grado de presentación y la necesidad de hospitalización. Adicionalmente se realizaron toma de muestras sanguíneas los días 0, +2, +3 y +7 después del trasplante para analizar los niveles séricos de las interleucinas IL-2, IL-4 e IL-6.

Resultados: Se incluyeron 10 pacientes, 8 del sexo femenino, con mediana de edad de 26 años (rango, 18 – 35 años). El diagnostico más frecuente de los

pacientes incluidos fue leucemia linfoblástica aguda (LLA) en el 64% de los pacientes, el SLC se presentó en el 60% de los pacientes, el 100% amerito hospitalización. El nivel de Interleucinas se determinó solo en 8 pacientes encontrando niveles basales elevados excepto en el paciente que no presentó SLC.

Conclusiones:

El uso de Tocilizumab intravenoso a dosis de 4 mg/kg administrado en el día -1 del trasplante es seguro y factible pero no previene el SLC en pacientes reciben un trasplante haploidéntico.

CAPITULO II

Introducción y Antecedentes:

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) se ha convertido en el estándar de tratamiento para diferentes enfermedades, congénitas, adquiridas, malignas y no malignas y no solo hematológicas. [1].

El TCPH es un procedimiento médico que se utiliza cada vez más, aumentando su número de manera importante en los últimos años, logrando llegar a la cifra de un millón de trasplantes en todo el mundo [2]

De acuerdo al origen de las células trasplantadas, el TCPH es dividido en dos grandes grupos: el trasplante autólogo donde el paciente dona las células progenitoras para ser utilizadas en el mismo, y el más elaborado y complejo llamado alogénico donde el paciente recibe los progenitores hematopoyéticos de un donador sano HLA compatible.

Desafortunadamente solo del 30 al 35% de los pacientes candidatos a un TCPH alogénico cuenta un donador HLA idéntico relacionado. En estos casos el trasplante haploidéntico representa la opción más viable ya que en México se carece de bancos de donadores no relacionados. [3]. Se dice que el trasplante es haploidéntico cuando.....

Una de las complicaciones más frecuentes del trasplante haploidéntico es la enfermedad injerto contra huésped, la cual se presenta en cerca del 70% de los pacientes. [4]

Otra complicación que se puede observar en estos pacientes es el síndrome de liberación de citocinas (SLC), el cual fue originalmente descrito en pacientes que reciben terapia con anticuerpos monoclonales, y más recientemente en pacientes que reciben tratamiento con CAR T-cell. [5,6]

El SLC es una complicación frecuente en pacientes sometidos a trasplante haploidéntico, presentándose en el 87% de los casos. En el Servicio de Hematología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” se estima una incidencia de 65.5 % en los pacientes que recibieron un trasplante haploidéntico en los últimos 2 años [7-15].

Este síndrome se origina debido a una respuesta inflamatoria secundaria a la activación aberrante del sistema inmune, y se caracteriza por niveles séricos altos de citocinas inflamatorias entre ellas, IL-2, TNF alfa y principalmente IL-6. [7]

Clínicamente el SLC se puede presentar desde formas leves que simulan un resfriado común siendo la fiebre el principal signo, hasta situaciones que ponen

en peligro la vida, cursando con disfunción cardíaca, síndrome de distress respiratorio del adulto, falla hepática, falla renal y coagulación intravascular diseminada. Para la clasificación del SLC se desarrolló una escala que lo divide en 4 grados, el grado 1 se caracteriza por síntomas similares al resfriado común donde la fiebre es el síntoma cardinal, en el grado 2 se observa lesión renal o hepática grado 2, requerimiento de oxígeno menor a 3 lts por minuto e hipotensión arterial que revierte con la administración de líquidos intravenosos, en el grado 3 se caracteriza por requerimiento de más de 3 lts de oxígeno, hipotensión arterial que amerita uso de vasopresores o alteración del estado de alerta, en el grado 4 hay necesidad de ventilación mecánica y toxicidad renal grado 4. Esta escala es útil también para definir el tratamiento del paciente, de tal forma que para los grados 1 y 2 sin comorbilidades se recomienda manejo ambulatorio y sintomático, para pacientes con grado 2 con comorbilidades y grado 3 es necesario tratamiento intrahospitalario y los pacientes con grado 4 deben ingresar a terapia intensiva [8].

Como parte del tratamiento del síndrome de liberación de citocinas en pacientes bajo terapia de CART-Cell destaca el uso de tocilizumab, así como esteroides, estos últimos son considerados como terapia de segunda línea.

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de IL-6 (IL-6R) su uso ha sido exitoso para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas como artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil y enfermedad de Castleman. [9]

Se sabe por estudios de farmacocinética y farmacodinamia realizados en pacientes con artritis reumatoide, que el tocilizumab cuenta con una vida media de 13 días con un pico máximo al tercer y cuarto día [10], mientras que en los pacientes que reciben un trasplante haploidéntico se observa un incremento de la IL-6 alrededor del día 2 a 3 postrasplante [12].

El uso de tocilizumab se ha extendido en otras complicaciones del TCPH, por ejemplo, para prevenir la enfermedad injerto contra huésped (EICH), en donde se ha utilizado a dosis de 8 mg/kg siendo bien tolerado, sin incrementar el riesgo de infección y obteniendo buenos resultados con reducción de la frecuencia de EICH hasta en un 30% [12]. En estos pacientes se ha observado un incremento de la IL-6 sérica, probablemente por una disminución en el consumo de la IL-6 cuando el tocilizumab se une a los receptores de la interleucina [13].

El tocilizumab se ha utilizado de forma segura y exitosa para el tratamiento del síndrome de liberación de citocinas grado IV, a dosis de 4 mg/kg vía intravenosa, sin embargo, no existen estudios sobre el uso de este fármaco a esta dosis para la prevención del SLC [6] [14].

Dentro de los efectos adversos y contraindicaciones de su uso se encuentran reactivación de infecciones oportunistas entre ellas tuberculosis, reactivación del virus de hepatitis B y riesgo de perforación intestinal. Todos estos efectos adversos se han documentado en pacientes con uso crónico del fármaco por lo que está contraindicado en pacientes con infección bacteriana viral, micótica,

tuberculosis activa, pruebas serológicas positivas para virus de hepatitis B y diverticulitis. Se recomienda tener precaución cuando se cuente con el antecedente de perforación intestinal y antecedente de ulcera gástrica asociada al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). No existen reportes de efectos adversos cuando se utilizan dosis de 4 u 8 mg/kg administradas como dosis única en pacientes que reciben un TCPH.

INTERLEUCINAS EN TRASPLANTE

Los estudios que evalúan niveles de interleucina en trasplante haploidéntico observan un incremento de IL-6 hacia el día 2 a 3 posterior al mismo, con decremento hacia el día 7, volviendo a aumentar hacia la segunda o tercera semana, además, el incremento de IL-6 se ha correlacionado con mayor grado y severidad del SLC [12,15].

No existen estudios que analicen los niveles de IL-6, IL-4 e interleucina 2 con el uso de tocilizumab en trasplante haploidéntico.

CAPITULO III

Objetivos

Objetivo General: Evaluar la eficacia de una dosis intravenosa de tocilizumab a 4 mg/kg para disminuir la incidencia del SLC en pacientes que reciben un trasplante haploidéntico de manera ambulatoria.

Objetivos Particulares

- Determinar la incidencia y grado de SLC en la población estudiada.
- Describir las reacciones adversas al uso de tocilizumab.
- Analizar el nivel sérico de IL-6, IL-4 e IL-2 en 4 momentos diferentes del trasplante.

CAPITULO IV

Hipótesis y Justificación

HIPÓTESIS ALTERNA (H1)

Administrar una dosis de tocilizumab a 4 mg/kg 24 horas antes a la infusión de células hematopoyéticas, disminuye la incidencia y gravedad del SLC en pacientes que reciben un trasplante haploidéntico de células hematopoyéticas de manera ambulatoria.

HIPÓTESIS NULA (H0)

Administrar una dosis de tocilizumab a 4 mg/kg 24 horas antes a la infusión de células hematopoyéticas, no disminuye la incidencia y gravedad del SLC en pacientes que reciben un trasplante haploidéntico de células hematopoyéticas de manera ambulatoria.

JUSTIFICACIÓN:

El SLC es frecuente en pacientes que reciben un trasplante haploidéntico. Esta complicación incrementa la morbilidad requiriendo de hospitalización en la mayoría de los casos. En casos aislados el tocilizumab ha sido utilizado para prevenir el SLC, sin embargo, no se cuenta con un protocolo de prevención bien definido utilizando este anticuerpo.

CAPITULO V

Materiales y métodos

Descripción del diseño: Se realizó un estudio prospectivo, experimental de intervención de un solo brazo, no aleatorizado, en el cual se invito a participar a todos los pacientes que acudieron al Servicio de Hematología de Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” para realizarse un trasplante haploidéntico durante el periodo del 1 de abril del 2018 al 30 de abril del 2019.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, con la clave HE18-00010.

Todos los procedimientos del estudio se realizaron después de que los participantes estuvieron de acuerdo en participar y firmaron un consentimiento informado en apego a las buenas prácticas clínicas y a la declaración de Helsinki.

Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos
- Edad ≥ 18 años y menor de 50 años
- Estar en proceso para trasplante haploidéntico
- ECOG <2
- Aceptar participar en el estudio y firma de consentimiento informado

Criterios de exclusión

- Hospitalizados al momento de infusión de células progenitoras
- Historia de infección por virus de Hepatitis B, C o VIH
- Pacientes con infección activa y documentada 24 hrs antes de la infusión de células progenitoras
- Falla hepática o renal preexistente
- Contar con trasplante de TCPH previo
- Trasplante con esquema de acondicionamiento de tipo secuencial
- Enfermedad hematológica activa al momento del trasplante

Procedimiento:

Después de que el paciente aceptó participar en el estudio y cumplía con los criterios de inclusión, se realizó una evaluación física, perfil bioquímico, biometría hemática e historia clínica completa de acuerdo al procedimiento habitual del Servicio de Hematología. El proceso del TCPH, incluyendo su

esquema de acondicionamiento y la solicitud de estudios de laboratorio, no sufrió modificaciones por participar en el presente estudio. Se administró tocilizumab 4 mg/kg diluidos en 100 ml de solución salina 0.9% dosis única en infusión intravenosa para 60 minutos, 24 horas previo a la infusión de células hematopoyéticas. Se documentó la presencia de efectos adversos durante la infusión del medicamento, así como durante la infusión de células utilizando el catalogo “Common Terminology Criteria for Adverse Events” (CTCAE) versión 4.0. Posteriormente al paciente se le dio seguimiento diario en la consulta de trasplantes. Se documentó la presencia de SLC y grado del mismo de acuerdo a la escala adaptada por Lee et al, (tabla 1) así como la necesidad de hospitalización, la presencia de procesos infecciosos asociados así como el día de recuperación de neutrófilos ($>0,5 \times 10^9/L$) y plaquetas ($>20 \times 10^9/L$) en sangre periférica.

Adicionalmente a los pacientes se les realizó la toma de 5 muestras de sangre de 10 ml cada una para determinar el nivel sérico de IL-6, IL-2, IL-4, la primera toma se realizó antes de aplicar el tocilizumab, las siguientes se realizaron los días +2, +3, +5 y +7 del trasplante. (figura 1) Todas las muestras de suero fueron congeladas y analizadas al final del reclutamiento de pacientes.

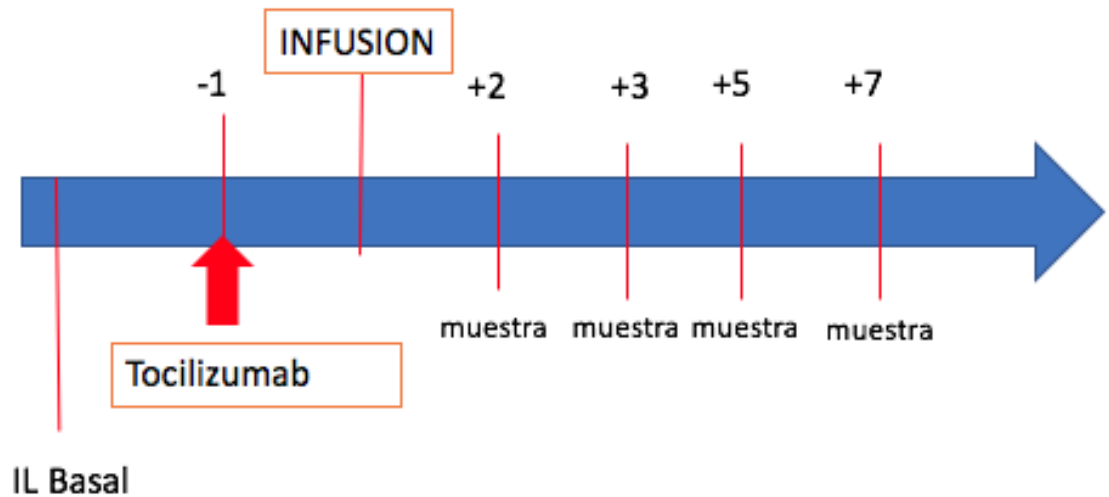


Figura 1.- Algoritmo de seguimiento para los pacientes incluidos en el protocolo.

Análisis estadístico

Se aplicó prueba de X^2 para comparar variables cualitativas y t de Student para cuantitativas con intervalos de confianza al 95% aceptando un error de 0.05. Además, medidas de tendencia central, media, mediana y dispersión (desviación estándar) para variables cuantitativas además de usar frecuencia y porcentajes para variables categóricas o cuantitativas.

Se utilizó el programa estadístico SPSS 24.0.

CAPITULO VI

Resultados

Características de la población

Se incluyeron un total de 10 pacientes de marzo de 2018 a abril del 2019, 8 de sexo femenino (80%) y 2 masculino (20%), la mediana de edad del grupo fue de 26 años (rango, 18 – 35 años). El diagnostico más frecuente de los pacientes incluidos fue Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en el 64% de los pacientes, seguido por Linfoma no Hodgkin (LNH) en el 18% y por ultimo Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y Linfoma de Hodgkin (LH) en el 9%.

En todos los pacientes se administró Tocilizumab 24 hrs previo a la infusión, no existieron reacciones al momento de la administración del mismo ni al momento de la infusión de progenitores hematopoyéticos.

El síndrome de liberación de citocinas se presentó en el 60% de la población estudiada, grado 2 en el 66.6% de los casos y grado 1 en el 33.4% ningún paciente presento grados 3-4, siendo la mediana de presentación en el día +3. El 8 de los pacientes presentaron preñdimiento (2 murieron antes del mismo) siendo la mediana de neutrófilos en el 15.6 días (14-21) y de plaquetas 17.6 días (15-25).

Hasta el fin del estudio la mediana de seguimiento fue de 9.7 meses, la mortalidad relacionada al trasplante a los 30 días fueron 2 pacientes (20%).

Dentro de procesos infecciosos documentados se presentó 1 muerte relacionada a choque séptico por *Candida albicans*, y el 40% de los pacientes presento reactivación de Citomegalovirus (CMV) durante el seguimiento.

Hasta el fin del estudio el 40% de los pacientes se encuentra vivo y remisión y libre de EICHc.(tabla 2).

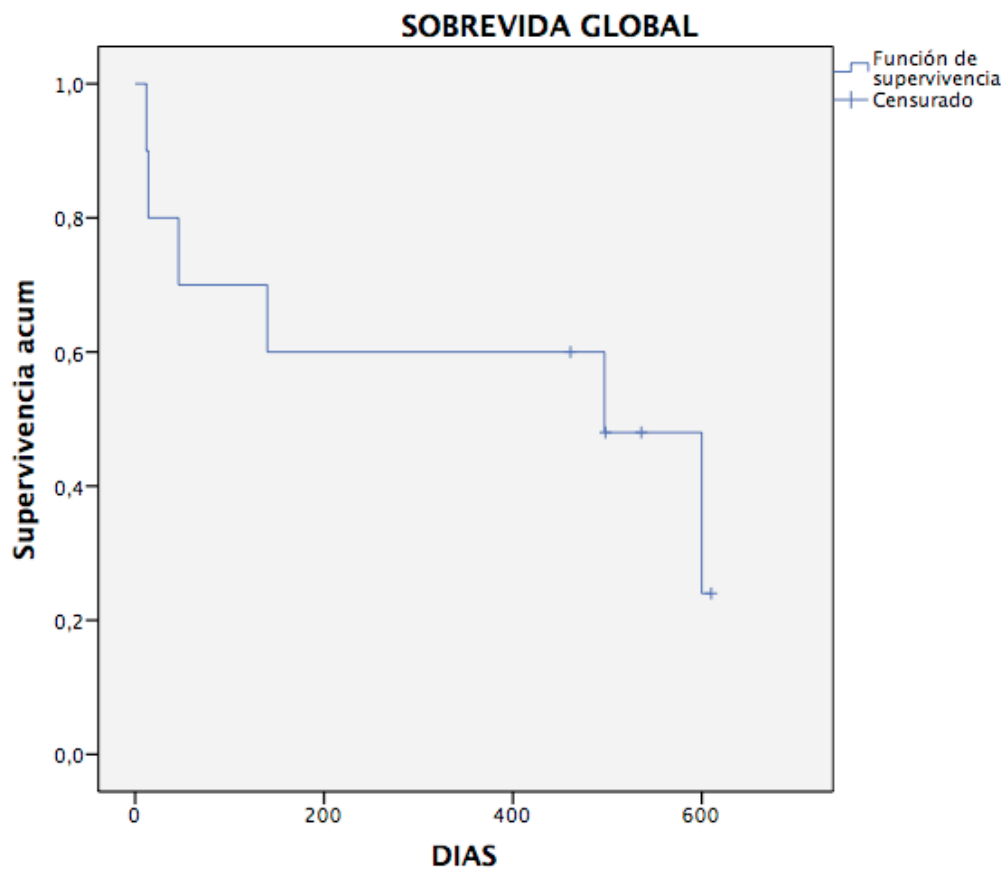
Tabla 2.- Características de pacientes incluidos.

PACIENTE	EDAD/SEXO	DIAGNOSTICO	SLC	GRADO	ESTADO
DE SLC					

P1	23/F	LLA	NO	N/A	VIVO/REMISION
P2	29/F	LMA	NO	N/A	VIVO/REMISION
P3	21/M	LLA	SI	G1	MUERTO/RECAIDA
P4	22/F	LLA	SI	G2	MUERTO/RECAIDA
P5	35/F	LNH	NO	N/A	MUERTO/RECAIDA
P6	19/F	LLA	SI	G2	VIVO/REMISION
P7	18/F	LLA	SI	G2	MUERTO/MRT
P8	31/M	LLA-T	SI	G2	VIVO/REMISION
P9	32/F	LNH-T	SI	G1	MUERTO/MRT
P10	31/F	LLA	NO	N/A	MUERTO/RECAIDA

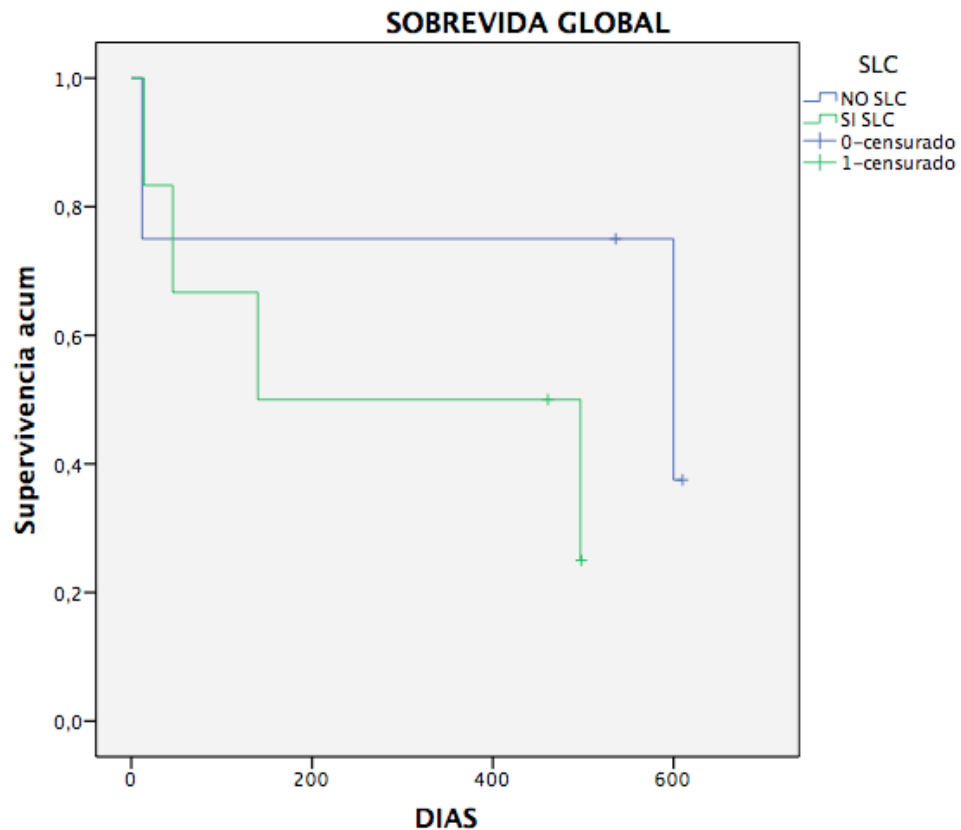
La mediana de supervivencia global fue de 497 días. (Figura 2)

Figura 2. Supervivencia global de los pacientes incluidos



Al termino del estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa en supervivencia global entre el grupo de pacientes que presentó SLC y el grupo que no lo presentó, $P=0.2$ (Figura 3).

Figura 3. Supervivencia global de pacientes con SLC y sin SLC



NIVELES DE INTERLEUCINAS

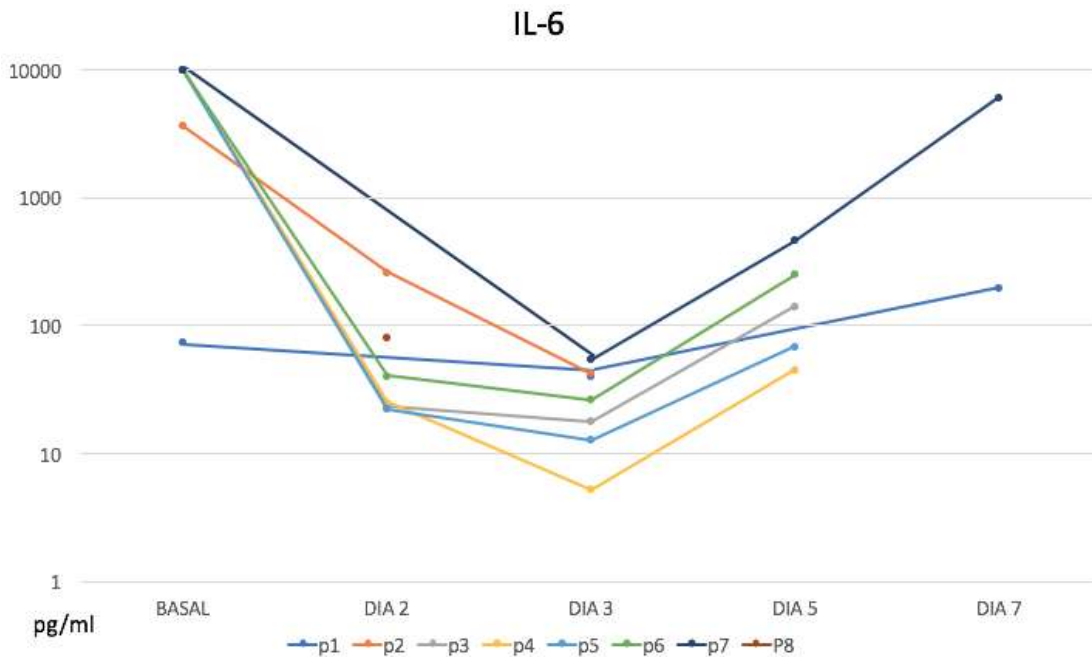
Se recolectaron y analizaron muestras de 8 pacientes de IL-6, IL-4 e IL-2 las cuales se describen a continuación.

IL-6

Siete de los 8 pacientes en quienes se analizó el nivel de interleucinas presentaron SLC. Estos pacientes contaban con niveles de IL-6 elevados de manera basal, con una mediana de.....Pg/ml (rango), los cuales disminuyen hasta llegar a su mínima concentración en el día +3 (mediana.....Pg/ml, rango),

posterior al trasplante y nuevamente elevarse hacia el día +5 y +7, sin embargo, el paciente que no presentó SLC (p1) mostró un comportamiento más estable en los niveles de IL-6, con niveles basales bajos los cuales se mantuvieron sin cambios importantes a lo largo del seguimiento (Figura 4).

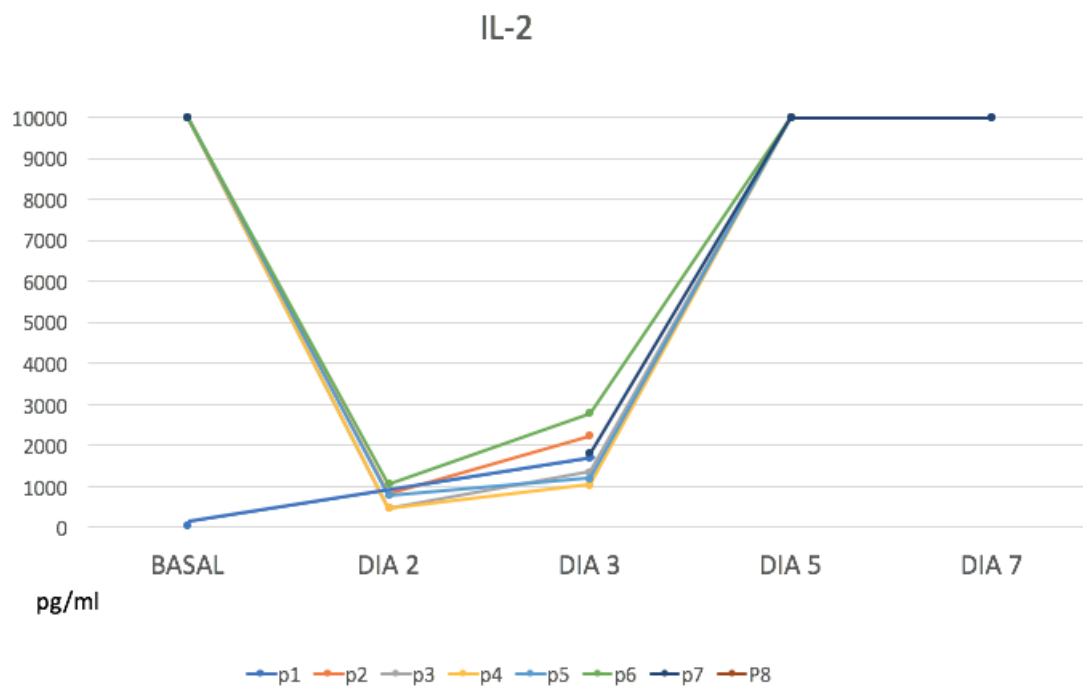
Figura 4. Comportamiento del nivel de IL-6 en los 8 pacientes analizados



IL-2

Todos los pacientes que presentaron SLC mostraron niveles basales de IL-2 elevados con una mediana y presentaron prácticamente el mismo patrón que la IL-6 en las muestras sanguíneas subsecuentes, el paciente p1 que no presentó SLC permaneció con niveles basales bajos (Figura 5).

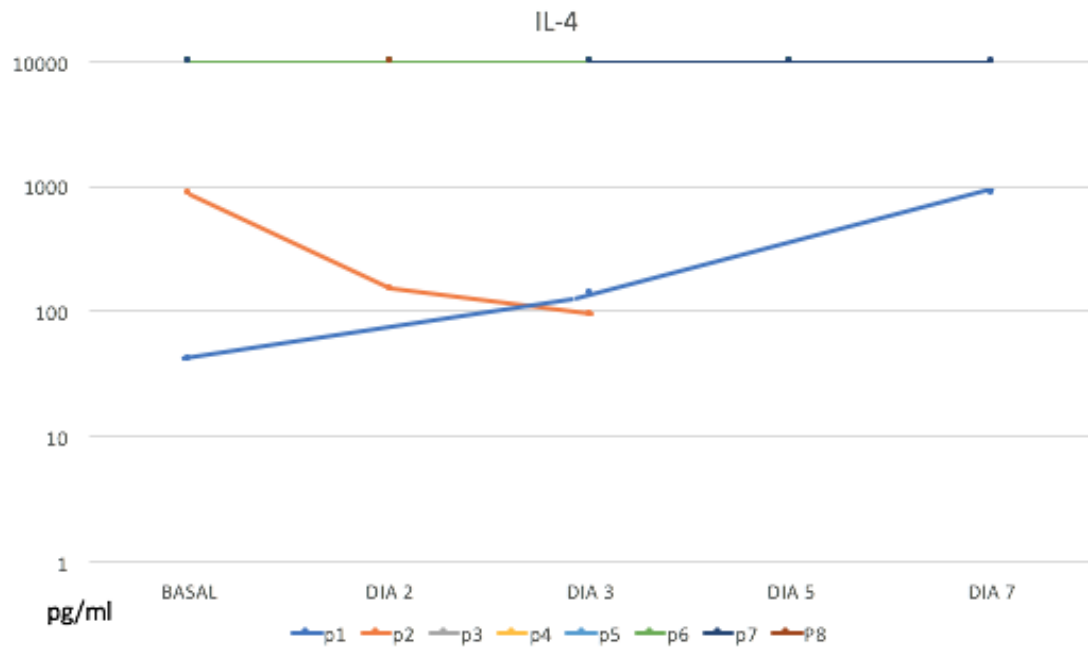
Figura 5. Comportamiento del nivel de IL-2 en los 8 pacientes analizados



IL-4

Seis de los 8 pacientes presentaron niveles basales de IL-4 elevados con una mediana, y permanecieron elevados en las muestras sanguíneas subsecuentes, con excepción de los pacientes p1 y p2 en quienes el comportamiento de los niveles de IL4 fue diferente (Figura 6).

Figura 6. Comportamiento del nivel de IL-4 en los 8 pacientes analizados



CAPITULO VII

Discusión

En el presente estudio se encontró que el uso de una dosis intravenosa de Tocilizumab a 4 mg/kg 24 hrs previo a la infusión de progenitores hematopoyéticos, es seguro sin embargo no parece ser de utilidad para prevenir el SLC.

En relación al análisis de los niveles de IL-6, IL-4 e IL-2, la población estudiada presentó niveles elevados desde la primer muestra de sangre recolectada correspondiente al estado basal, salvo paciente que no presentó SLC. Este patrón de comportamiento de las interleucinas difiere de lo publicado en un estudio previo donde se utilizó Tocilizumab para prevención de enfermedad injerto contra huésped gastrointestinal, en el cual previo a la infusión de tocilizumab los niveles de dichas interleucinas se encontraban bajos [13], aunque a diferencia del presente estudio, fue realizado en pacientes con trasplante alogénico idéntico relacionado y no relacionado.

El comportamiento de la IL-6 en pacientes con trasplante haploidéntico se caracteriza por un incremento en el día 2 a 3 posterior a la infusión de células hematopoyéticas, correlacionándose con la presencia de SLC, además el grado de aumento de la misma se relaciona con la severidad del síndrome [15], para después regresar a niveles basales cerca del día 7 posterior al trasplante. Adicionalmente se puede presentar otra elevación de los niveles séricos de IL-6

a las 2 a 3 semanas del trasplante lo cual concuerda con la recuperación hematológica del paciente [12].

Esta descrito que al administrar tocilizumab la IL-6 presenta elevación en el suero después de 2 a 3 días, manteniéndose así hasta el día 28 de su administración, este efecto es causado por el bloqueo del receptor soluble unido a membranal que causa una acumulación de la IL-6 libre en el plasma, por lo que una elevación hacia el día 7 y no un decremento puede ser una manera indirecta de demostrar el bloqueo del receptor, otra forma de demostrar bloqueo es con niveles de proteína C reactiva la cual depende exclusivamente de la activación del complejo IL-6R –GP130, los cuales no se midieron en el presente estudio.

Consideramos que el tipo de acondicionamiento mieloablativo utilizado en estos pacientes (Ciclofosamida, Fludarabina y Melfalan), podría ser una explicación para encontrar los niveles de interleucinas elevados al momento de analizar la muestra basal.

No se puede afirmar que el solo hecho de bloquear el receptor de la IL-6 sea suficiente para prevenir el SLC ya que otras interleucinas pueden estar implicadas, motivo por el cual es necesario realizar estudios más amplios y con mayor número de pacientes incluidos, embargo el presente estudio aporta información importante ya que no se ha investigado previamente sobre la prevención del SLC con la dosis de tocilizumab utilizada, además de que se

describe el comportamiento de las interleucinas IL-6, IL-2 e IL-4 en los primeros días del trasplante haploidéntico de sangre periférica.

CAPITULO VIII

Conclusión

El uso de una dosis intravenosa de tocilizumab a 4 mg/kg 24 hrs previo a la infusión de progenitores hematopoyéticos es segura, sin embargo, no parece ser de utilidad para prevenir el síndrome de liberación de citosinas en pacientes que reciben un trasplante haploidéntico.

ANEXOS

Tabla 1. Grado de SLC adoptado por Lee et al.

Grade 1	Symptoms not life threatening and require symptomatic treatment alone. Includes: fever, nausea, fatigue, malaise.
Grade 2	Symptoms require and respond to limited intervention: <ul style="list-style-type: none"> - Oxygen requirement < 40%, ≤ 3 L nasal cannula or - Hypotension responsive to fluids or low dose of one vasopressor or - Grade 2 renal or hepatic toxicity
Grade 3	Symptoms require and respond to aggressive intervention: <ul style="list-style-type: none"> - Oxygen requirement ≥ 40%, > 3 L nasal cannula or - Hypotension requiring high dose or multiple vasopressors or - Grade 3 renal toxicity or grade 4 transaminitis New onset altered mental status without other explanation* New cardiomyopathy without wall motion abnormality
Grade 4	Life-threatening symptoms: <ul style="list-style-type: none"> - Requirement for ventilator support or - Grade 4 renal toxicity (excluding transaminitis)
Grade 5	Death

*Altered mental status of sufficient severity to warrant investigation by head imaging and or lumbar puncture

CAPITULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Henig. I, Zuckerman. Hematopoietic Stem Cell Transplantation-50 years of evolution and future Perspectives. *Ram bam Maimonides Med J* 2014;5 (4):e0028
2. Gratwohl A, Baldomero H, Gratwohl M, et al. Quantitative and qualitative differences in use and trends of hematopoietic stem cell transplantation: a Global Observational Study. *Haematologica* 2013;98:1282-1290.
3. Parmesar K, Raj K. Haploidentical Stem Cell Trasnplantation in Adult Hematological Malignancies. *Advances in Hematology* 2016,
4. P. G. Beatty, R. A. Cli , E. M. Mickelson et al., "Marrow trans- plantation from related donors other than HLA-identical sib- lings," *e New England Journal of Medicine*, vol. 313, no. 13, pp. 765–771, 1985.
5. Abboud R, Keller J, et al. Sever Cytokine Release Syndrome Following T.Cell Replete Peripheral Blood Haploidentical Donor Transplant is Associated whit Poor Survival and Anti-IL-6 Therapy is Safe and Well Tolerated. *Biology of Blood and Marrow Transplant*, 2016 Oct;22(10);1851-1860.
6. Reagan JL, Fast LD, Safran H, et al. Cellular immunotherapy for refractory hematological malignancies. *J Transl Med.* 2013;11:150.
7. Winkler U, Jensen M, Manzke O, Schulz H, Diehl V, Engert A. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia

and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood*. 1999;94(7): 2217-2224.

8. Lee D, Gardner R, et al. Current concepts in diagnosis and management of cytokine release Syndrome. *Blood*, vol.124,no2,pp 188-195, 2014.
9. Winkler U, Jensen M, Manzke O, Schulz H, Diehl V, Engert A. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood*. 1999;94(7): 2217-2224
10. Kennedy GA, Varielas A, et al. Addition of interleukin-6 inhibition with tocilizumab to standard graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic stem – cell trasnplantation: a phase ½ trial. *Lancet Oncol*.2014 Dec; 15(13):1451-9.
11. Abdallah H, Hsu JC, Pharmacokinetic and pharmacodynammic analysis of Subcutaneous Tocilizumab in patients With Rheumatoid Arthritis from 2 Randomized, controlled Trials : SUMMACTA and BREVACTA. *J Clin Pharmacol*.2017 apr;57 (4):459-468.
12. Zhao YY, Kang Y, et al._Different changes of serum cytokines following HLA-identical and HLA haploidentical non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation._*Jun*;21(3):721-7

13. Drobyski W, Szabo A, et al. Tocilizumab, tacrolimus and methotrexate for the prevention of acute graft versus host disease: low incidence of lower gastrointestinal tract disease. *Haematologica*. 2018; 103:xxx.

14. Kang S, Tanaka T, Kishimoto T. Therapeutic uses of anti- interleukin-6 receptor antibody. *Int. Immunol*. 27(1), 21–29 (2015).

15. M. Nishimoto et al. *Clinical Impacts of Using Serum IL-6 Level as an Indicator of Cytokine Release Syndrome after HLA-Haploidentical Transplantation with Post- Transplantation Cyclophosphamide*. *Biol Blood Marrow Transplant* 25 (2019) 2061 2069

16. Colunga Pedrasa et al. *Outpatient Haploidentical Stem Cell Trasplantation Using Post-Trasplant Cyclophosphamide is Feasible. Experience in a Single Latin-American Center, 59th annual meeting ASH, poster abtract.*

CAPITULO X

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Nombre: Oscar Octavio Márquez Pinedo

Candidato para el Grado de Especialidad en Hematología

Tesis:

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos Personales: Nacido en Zacatecas, Zacatecas el 9 de febrero de 1987.

Hijo de Margarito Márquez Murillo y Griselda Pinedo de la Torre.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Zacatecas, grado

obtenido Médico en 2010.

Especialización en Medicina Interna en 2017.

Actualmente residente de Hematología del Hospital Universitario “José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, desde el año 2017.